



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 35/30, 35/54, A23L 1/30	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/50052 (43) Date de publication internationale: 12 novembre 1998 (12.11.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00900 (22) Date de dépôt international: 5 mai 1998 (05.05.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/05582 6 mai 1997 (06.05.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE S.A. [FR/FR]; Boîte postale 71, F-78340 Les Clayes-sous-Bois (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): PONROY, Yves [FR/CH]; 4A, quai Ernest Ansermet, CH-1820 Montreux (CH). (74) Mandataire: BURTIN, Jean-François; Cabinet GEFIB, 85, rue Anatole France, F-92300 Levallois-Perret (FR).		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, US, VN, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>
(54) Title: NOVEL USE OF PHOSPHOLIPIDS OF ANIMAL ORIGIN IN THERAPY AND/OR DIETETICS (54) Titre: NOUVELLE UTILISATION DE PHOSPHOLIPIDES D'ORIGINE ANIMALE EN THERAPEUTIQUE ET/OU DIETETIQUE (57) Abstract <p>The invention concerns a novel use of phospholipids of animal origin in therapy and/or dietetics, more particularly the use of phospholipids rich in long-chain polyunsaturated fatty acids derived from animal brains or hen's eggs, to produce a pharmaceutical and/or dietetic composition to regulate melatonin secretion.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention se rapporte à une nouvelle utilisation de phospholipides d'origine animale en thérapeutique et/ou diététique. La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de phospholipides riches en acides gras polyinsaturés à longue chaîne provenant de cervelles animales ou d'oeufs de poules, en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique et/ou diététique destinée à réguler la sécrétion de mélatonine.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	PT	Portugal		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LJ	Liechtenstein	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SD	Soudan		
DK	Danemark	LR	Libéria	SE	Suède		
EE	Estonie			SG	Singapour		

NOUVELLE UTILISATION DE PHOSPHOLIPIDES D'ORIGINE ANIMALE EN THERAPEUTIQUE ET/OU DIETETIQUE

La présente invention se rapporte à une nouvelle utilisation de phospholipides
5 d'origine animale en thérapeutique et/ou diététique.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de
phospholipides riches en acides gras polyinsaturés, en vue de la réalisation d'une
composition pharmaceutique et/ou diététique ayant une action sur la sécrétion de la
10 mélatonine.

Des études antérieures ont suggéré que la mélatonine, une neurohormone produite
par l'épiphyse (glande pinéale), agit comme agent de synchronisation endogène
chez les humains (Armstrong - Melatonin : The internal Zeitgeber of Mammals.
15 Pineal Res. Rev. 7 : 157 - 202, 1989).

Les propriétés pharmacologiques connues de la mélatonine sont notamment son
action en tant que décontracturant musculaire, calmant, hypnotique et tranquillisant
(Sugden. D, Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat - J.
Pharmacol. Exp. Ther. 227, 587-591, 1983).

20 La mélatonine permet de soulager le déficit immunitaire induit par le stress (Maestroni
Melatonin, Stress and the immune system. Pineal Res. Rev. 7, 203-206, 1989) et
peut prolonger l'espérance de vie, notamment chez la souris.

La mélatonine et son principal métabolite hépatique - la 6-hydroxy mélatonine-
permettent également d'éviter la lipoperoxydation expérimentale des membranes
25 (R.J. Reiter, Antioxydant capacity of melatonin : a novel action not requiring a
receptor - Neuroendocrinol, Lett. 15, 103-116, 1993).

Les dernières années, de nombreux chercheurs ont impliqué l'épiphyse et la
mélatonine à la fois dans les processus du vieillissement et des maladies liées au
vieillissement. Ces théories proviennent du fait de l'importance de la mélatonine
30 dans un grand nombre de fonctions biologiques et du fait que la production de
mélatonine dans l'organisme diminue peu à peu durant la vie (R.J. Reiter - The
pineal gland and melatonin in relation to aging ; Experim. Geront. 30, 199-212,
1995).

Plusieurs essais cliniques ont été conduits afin de confirmer l'efficacité de la mélatonine chez les humains (R. Wurtman, Effects of melatonin on human mood and performance, Brain Research 323, 201-207, 1984 ; R. Brook, A double blind trial of melatonin as a treatment for jet lag, Biol. psychiatry 33, 526-530, 1993).

- 5 D'autres études ont également permis de vérifier que la mélatonine pouvait avoir une action sur la maladie d'Alzeihmer (C.P. Maurizi, The mystery of A's D. and its prevention by melatonin).

10 L'utilisation chronique de mélatonine peut être discutée même si cette hormone semble sans danger. Il est néanmoins intéressant d'étudier la régulation de la production de mélatonine par l'épiphyse, notamment dans l'alimentation.

Il a été montré que la teneur en acides gras de la série n-3 de l'épiphyse peut être fortement diminuée lorsque les animaux sont nourris avec un régime déficient en acide α -linolénique (18 : 3 n-3).

- 15 Le changement le plus important a lieu pour les phospholipides glycérylés dans lesquels le niveau en acides gras de la série 22 : 6 n-3 a été réduit de 10,14 % à 2,33 %. Dans ces conditions, l'activité de l'épiphyse cultivée du rat est inférieure en terme de libération de mélatonine, dans le milieu (N.Sarda, Effect of a n-3 fatty acid-deficient diet in melatonin release in cultured rat pineal. J. of
20 Neurochemistry 61 ; 1057-1063, 1993).

L'acide arachidonique (20 : 4 n-6) et l'acide docosahexaénoïque ou DHA (22 : 6 n-3) sont les principaux acides gras polyinsaturés de l'épiphyse. Ces deux acides gras représentent environ 25 % du total des lipides. Ils peuvent exister en outre sous
25 forme de triglycérides dans les huiles de poisson ou sous forme de phospholipides d'origine animale provenant de cervelles ou d'oeufs.

Différentes expériences ont prouvé que les phospholipides d'origine animale constituent les meilleurs compléments alimentaires de DHA et d'acide arachidonique
30 pour beaucoup d'usages, et les phospholipides eux mêmes sont les constituants des membranes biologiques.



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 35/30, 35/54, A23L 1/30	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/50052 (43) Date de publication internationale: 12 novembre 1998 (12.11.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00900 (22) Date de dépôt international: 5 mai 1998 (05.05.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/05582 6 mai 1997 (06.05.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE S.A. [FR/FR]; Boîte postale 71, F-78340 Les Clayes-sous-Bois (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): PONROY, Yves [FR/CH]; 4A, quai Ernest Ansermet, CH-1820 Montreux (CH). (74) Mandataire: BURTIN, Jean-François; Cabinet GEFIB, 85, rue Anatole France, F-92300 Levallois-Perret (FR).		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, US, VN, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>
(54) Title: NOVEL USE OF PHOSPHOLIPIDS OF ANIMAL ORIGIN IN THERAPY AND/OR DIETETICS (54) Titre: NOUVELLE UTILISATION DE PHOSPHOLIPIDES D'ORIGINE ANIMALE EN THERAPEUTIQUE ET/OU DIETETIQUE (57) Abstract <p>The invention concerns a novel use of phospholipids of animal origin in therapy and/or dietetics, more particularly the use of phospholipids rich in long-chain polyunsaturated fatty acids derived from animal brains or hen's eggs, to produce a pharmaceutical and/or dietetic composition to regulate melatonin secretion.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention se rapporte à une nouvelle utilisation de phospholipides d'origine animale en thérapeutique et/ou diététique. La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de phospholipides riches en acides gras polyinsaturés à longue chaîne provenant de cervelles animales ou d'oeufs de poules, en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique et/ou diététique destinée à réguler la sécrétion de mélatonine.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

NOUVELLE UTILISATION DE PHOSPHOLIPIDES D'ORIGINE ANIMALE EN THERAPEUTIQUE ET/OU DIETETIQUE

La présente invention se rapporte à une nouvelle utilisation de phospholipides
5 d'origine animale en thérapeutique et/ou diététique.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de
phospholipides riches en acides gras polyinsaturés, en vue de la réalisation d'une
composition pharmaceutique et/ou diététique ayant une action sur la sécrétion de la
10 mélatonine.

Des études antérieures ont suggéré que la mélatonine, une neurohormone produite
par l'épiphyse (glande pinéale), agit comme agent de synchronisation endogène
chez les humains (Armstrong - Melatonin : The internal Zeitgeber of Mammals.
15 Pineal Res. Rev. 7 : 157 - 202, 1989).

Les propriétés pharmacologiques connues de la mélatonine sont notamment son
action en tant que décontracturant musculaire, calmant, hypnotique et tranquillisant
(Sugden. D, Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat - J.
Pharmacol. Exp. Ther. 227, 587-591, 1983).

20 La mélatonine permet de soulager le déficit immunitaire induit par le stress (Maestroni
Melatonin, Stress and the immune system. Pineal Res. Rev. 7, 203-206, 1989) et
peut prolonger l'espérance de vie, notamment chez la souris.

La mélatonine et son principal métabolite hépatique - la 6-hydroxy mélatonine-
permettent également d'éviter la lipoperoxydation expérimentale des membranes
25 (R.J. Reiter, Antioxydant capacity of melatonin : a novel action not requiring a
receptor - Neuroendocrinol, Lett. 15, 103-116, 1993).

Les dernières années, de nombreux chercheurs ont impliqué l'épiphyse et la
mélatonine à la fois dans les processus du vieillissement et des maladies liées au
vieillissement. Ces théories proviennent du fait de l'importance de la mélatonine
30 dans un grand nombre de fonctions biologiques et du fait que la production de
mélatonine dans l'organisme diminue peu à peu durant la vie (R.J. Reiter - The
pineal gland and melatonin in relation to aging ; Experim. Geront. 30, 199-212,
1995).

Plusieurs essais cliniques ont été conduits afin de confirmer l'efficacité de la mélatonine chez les humains (R. Wurtman, Effects of melatonin on human mood and performance, Brain Research 323, 201-207, 1984 ; R. Brook, A double blind trial of melatonin as a treatment for jet lag, Biol. psychiatry 33, 526-530, 1993).

- 5 D'autres études ont également permis de vérifier que la mélatonine pouvait avoir une action sur la maladie d'Alzeihmer (C.P. Maurizi, The mystery of A's D. and its prevention by melatonin).

10 L'utilisation chronique de mélatonine peut être discutée même si cette hormone semble sans danger. Il est néanmoins intéressant d'étudier la régulation de la production de mélatonine par l'épiphyse, notamment dans l'alimentation.

Il a été montré que la teneur en acides gras de la série n-3 de l'épiphyse peut être fortement diminuée lorsque les animaux sont nourris avec un régime déficient en acide α -linolénique (18 : 3 n-3).

- 15 Le changement le plus important a lieu pour les phospholipides glycérylés dans lesquels le niveau en acides gras de la série 22 : 6 n-3 a été réduit de 10,14 % à 2,33 %. Dans ces conditions, l'activité de l'épiphyse cultivée du rat est inférieure en terme de libération de mélatonine, dans le milieu (N.Sarda, Effect of a n-3 fatty acid-deficient diet in melatonin release in cultured rat pineal. J. of
20 Neurochemistry 61 ; 1057-1063, 1993).

L'acide arachidonique (20 : 4 n-6) et l'acide docosahexaénoïque ou DHA (22 : 6 n-3) sont les principaux acides gras polyinsaturés de l'épiphyse. Ces deux acides gras représentent environ 25 % du total des lipides. Ils peuvent exister en outre sous
25 forme de triglycérides dans les huiles de poisson ou sous forme de phospholipides d'origine animale provenant de cervelles ou d'oeufs.

Différentes expériences ont prouvé que les phospholipides d'origine animale constituent les meilleurs compléments alimentaires de DHA et d'acide arachidonique
30 pour beaucoup d'usages, et les phospholipides eux mêmes sont les constituants des membranes biologiques.

Ainsi, le demandeur a déjà décrit dans ses brevets antérieurs, EP 502 766, EP 502 765, FR 2 714 574, et dans les demandes de brevets EP 95 923 373 et EP 95 923 374, des phospholipides utilisés à des fins diététiques ou thérapeutiques.

5 La présente invention a pour objet l'utilisation de phospholipides riches en acides gras polyinsaturés à longue chaîne provenant de cervelles animales ou d'oeufs de poules en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique et/ou diététique destinée à réguler la sécrétion de mélatonine.

10 Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne sont ceux que l'on retrouve principalement dans l'épiphyse, à savoir l'acide arachidonique (20 : 4 n-6) et l'acide docosahexaénoïque ou DHA (22 : 6 n-3).

Les phospholipides sont associés à des excipients, des diluants ou des supports
15 inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique et/ou diététique permettant leur administration par voie orale ou par voie parentérale.

Les excipients ou diluants appropriés pour ces voies peuvent être des produits
20 minéraux inertes comme par exemple le carbonate de calcium, le phosphate tricalcique, le phosphate de magnésium, l'alumine, la silice colloïdale, le kaolin, les argiles, le silicate d'aluminium, le silicate de calcium ou l'oxyde de fer pour la voie orale, l'eau ou les liquides aqueux pour la voie parentérale.

25 Les supports inertes peuvent être de nature organique comme les amidons, les dextrines, le lactose, la cellulose, les dérivés synthétiques de cellulose, les alginates, les carraghénates, les caséinates, les acides gras, les cires ou les résines.

30 Les phospholipides peuvent encore être associés à d'autres principes actifs d'action complémentaire comme les vitamines, les oligo-éléments ou les sels minéraux.

Les vitamines peuvent être celles du groupe B comme par exemple la vitamine B1, la vitamine B2, la vitamine B6, l'acide folique, l'acide pantothénique, l'acide dihydrofolique, la vitamine PP. Les oligo-éléments sont par exemple le sélénium, le lithium ou le rubidium et les sels minéraux seront par exemple les sels de magnésium.

Les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'ampoules buvables, de flacons, de gélules, de capsules, de comprimés nus ou enrobés, de tablettes, de pastilles, de granulés ou de poudres aromatisées ou non, édulcorées ou non.

Les compositions peuvent aussi se présenter sous forme liquide comme par exemple des préparations gélifiées ou des suspensions buvables ou bien encore des émulsions huile dans l'eau.

Les phospholipides sont administrés en une quantité allant de 10 à 300 mg par prise unitaire.

Les phospholipides de la présente invention sont utilisés en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique et/ou diététique permettant d'améliorer la qualité du sommeil pendant la nuit, la vigilance durant le jour, et les capacités de mémoire et d'apprentissage.

Les exemples et l'étude ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE I

Préparation d'une composition à base de phospholipides riches en acide arachidonique et en DHA, extraits de cerveaux de mammifères

- | | |
|--------------------------------------|-------------|
| - phospholipides d'origine cérébrale | 10 à 300 mg |
| - concentré d'huile de germe de blé | 10 à 100 mg |
| - lactose | 50 à 200 mg |
| - phosphate tricalcique | 10 à 100 mg |
| - bromure de magnésium | 15 à 50 mg |
| - caséinates | 5 à 20 mg |
- pour une gélule.

EXEMPLE II

Gélules à base de phospholipides cérébraux riches en acide arachidonique et en DHA.

- | | | |
|----|----------------------------|--------------|
| 5 | - phospholipides cérébraux | 10 à 300 mg |
| | - vitamine B1 | 0,7 à 4,2 mg |
| | - vitamine B2 | 0,8 à 4,8 mg |
| | - vitamine B6 | 0,5 à 5 mg |
| | - acide folique | 100 à 600 µg |
| 10 | - lactose | 50 à 200 mg |
| | - stéarate de magnésium | 5 à 30 mg |
| | - silice colloïdale | 5 à 25 mg |
- pour une gélule.

- 15 L'étude suivante démontre l'application thérapeutique des phospholipides d'origine animale selon l'invention, à savoir la régulation de la sécrétion de mélatonine.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE ET APPLICATIONS**20 THERAPEUTIQUES DES PHOSPHOLIPIDES SELON L'INVENTION****1 - Analyses**

- 25 Les phospholipides d'origine animale sont extraits, à l'aide de solvants appropriés, soit de cervelles de porc, soit d'oeufs de poules qui ont été nourries à l'aide d'un régime spécial riche en acides gras de la série n-3.

- 30 Les conditions d'extraction des phospholipides ont été décrites respectivement dans les demandes de brevet européen n° 95 923 373 (extraction à partir d'oeufs de poules) et n° 95 923 374 (extraction à partir de cervelles de porc).

Les produits finaux contiennent les classes usuelles de phospholipides ; cependant les proportions de ces différents phospholipides varient selon leur origine.

Classes de phospholipides	Phospholipides cérébraux	Phospholipides d'oeufs
Sphingomyéline	5 à 10 %	
Phosphatidylcholine	20 à 30 %	70 %
Phosphatidylsérine	15 à 20 %	5 %
Phosphatidylinositol	3 à 5 %	
Phosphatidyléthanolamine	30 à 40 %	16 %
Acide phosphatidique	3 à 5 %	2 %
Lysophospholipides	2 à 10 %	2 à 5 %

Lorsque les poules ont été nourries avec un régime normal, la teneur en acides gras est quasiment identique entre les phospholipides cérébraux et les phospholipides d'oeufs de poules (voir tableau ci-dessous).

5

Acides gras	Phospholipides cérébraux	Phospholipides d'oeufs
Acides gras saturés	37,5 %	40 %
Acides gras monoinsaturés	37,6 %	30 %
Acides gras polyinsaturés (n-6)	15 %	19 %
Acide arachidonique	(4-5 %)	(4-5 %)
Acides gras polyinsaturés (n-3)	10 %	9 %
Acide eïcosapentaénoïque (EPA)	(0,3 %)	(0,4 %)
Acide docosahexaénoïque (DHA)	(9 %)	(8 %)

2 - Expérimentation animale

Protocole expérimental

10 a) Animaux et régimes subis par ces animaux

4 groupes d'animaux ont été étudiés :

• Groupes 1 et 2 :

Les groupes 1 et 2 sont constitués par des rats de souche Wistar. Ces rats ont été nourris pendant deux générations avec un régime contenant 6 % d'un mélange
 15 (60/40) d'arachide et de graines de colza (ce groupe est dénommé « groupe témoin » ou « graines de colza ») ou avec seulement de l'huile d'arachide (ce groupe est dénommé « groupe déficient en n-3 » ou « arachide »).

Le régime du groupe témoin est un régime équilibré en acides gras 18 : 2 n-6 et 18 : 3 n-3.

20 • Groupes 3 et 4 :

Les groupes 3 et 4 sont constitués par des rats âgés de 21 jours, déjà sevrés, dont les mères font partie du groupe témoin (« graines de colza ») ou du groupe déficient

en n-3 (« arachide »). Ces rats ont reçu un régime supplémenté en phospholipides animaux (« PL ») et enrichi en acides gras n-3 de façon à obtenir 200 mg d'acides gras n-3 pour 100 g d'aliments pour les animaux déficients (ce groupe est dénommé - groupe déficient en n-3 + PL - ou - « arachide » + PL -) ; 400 mg d'acides gras n-3 pour 100 g d'aliments pour des rats témoins (ce groupe est dénommé - groupe témoin + PL - ou - « graines de colza » + PL -).

Les rats ont été nourris avec ce régime jusqu'à la fin de l'expérience.

10 b) Echantillonnage d'urines

Les animaux sont gardés sous strictes conditions (lumière tamisée ; température de $21 \pm 1^\circ\text{C}$; nourriture et boisson à volonté) dès qu'ils arrivent dans les cages à métabolisme. Le stress dû à l'isolation est pris en compte pendant 5 jours : ainsi, aucun échantillon ne sera prélevé durant cette période, mais cependant la reproductibilité du volume urinaire est contrôlée. Une fois cette période de 5 jours écoulee, les échantillons d'urines sont prélevés pour chaque rat.

c) Résultats

Le dosage en acides gras de l'épiphyse met en évidence des différences significatives entre les différents groupes en ce qui concerne les acides gras de la série n-3 et spécialement pour le DHA.

TABEAU I :

Un supplément en phospholipides (PL) permet d'augmenter de façon significative le taux en acides gras 22 : 6 n-3.





	Groupe témoin « graines de colza »	Groupe déficient en n-3 « arachide »	Groupe témoin + phospholipides animaux	Groupe déficient en n-3 + phospholipides animaux
22 : 6 n-3	7,2 %	1 %	10,6 %	11,3 %
Σ n-3	8,5 %	1,2 %	12 %	12,3 %
<u>n-6</u> n-3	3,1	27,3	2,2	2,1
<u>20 : 4 n-6</u> 22 : 6 n-3	1,83	15,3	1,3	1,3

Chez ces animaux, on constate que la libération nocturne de mélatonine décroît de 32 % dans le groupe déficient en n-3 par rapport au groupe témoin.

Inversement, la prise de phospholipides d'origine animale fait augmenter de 75,8 % la mélatonine présente dans l'urine par rapport au groupe déficient en n-3 et 31 % par rapport au groupe témoin.

La figure 1 illustre les effets de différents régimes nutritionnels sur l'excrétion de sulfatoxy-mélatonine dans l'urine de rat pendant les phases diurnes (J) et nocturnes (N) pendant 5 semaines sur 2 nuits consécutives.

L'axe des abscisses représente le rapport (J/N), l'axe des ordonnées représente la quantité en ng de sulfatoxy mélatonine excrétée sur 12 heures.

Les rectangles gris pointillés  représentent le groupe « arachide » déficient en n-3, les rectangles faiblement hachurés  représentent le groupe témoin « graines de colza », les rectangles noirs pointillés  représentent le groupe « arachide » déficient en n-3 supplémenté en phospholipides animaux, et les rectangles fortement hachurés  représentent le groupe témoin « graines de colza » supplémenté en phospholipides animaux.

(a) : $p < 0,01$ « graines de colza » par rapport à « arachide »

(b) : $p < 0,01$ « arachide » + PL par rapport à « arachide »

(c) : $p < 0,01$ « graines de colza » + PL par rapport à « graines de colza »

d) Conclusion

Ces résultats montrent d'une part que la prise de phospholipides permet de rectifier la déficience en acides gras de la série n-3 au niveau de l'épiphyse et, d'autre part, que la prise de phospholipides riches en acides gras polyinsaturés permet de stimuler la production de mélatonine.

3 - Etude des effets des phospholipides cérébraux sur les mauvais dormeurs

a) Conditions expérimentales

L'expérience suivante a été conduite sur 24 sujets sains des deux sexes, mauvais dormeurs, d'une moyenne d'âge de 30,3 ans.

Ces sujets ont dû répondre à au moins 2 critères sur les 4 critères suivants :

- 5 • temps d'endormissement : ≥ 20 minutes
- périodes d'éveil nocturne : ≥ 60 minutes
- nombre d'éveils nocturnes : 4
- durée du sommeil : $\leq 6h30$

- 10 Ces critères ont été mis en évidence durant deux enregistrements polygraphiques au cours de deux nuits consécutives. Ces enregistrements polygraphiques ont été chiffrés visuellement selon les critères de Rechtschaffen et Kale.

- 15 L'étude en parallèle menée en double aveugle a duré 9 semaines à la dose journalière de 4 gélules et avec deux groupes qui ont été divisés de façon égale selon la table de randomisation de Cochran et Cox.

Groupe A : 15 mg de phospholipides cérébraux par gélule

Groupe B : placebo

20

Chaque sujet a rempli un agenda journalier sur son sommeil selon 3 échelles analogiques relatives au temps d'endormissement, à la vigilance lors du réveil, à la durée du sommeil, et a finalement répondu au questionnaire de l'hôpital.

25 **b) Résultats**

- Les sujets du groupe A ont trouvé que leur sommeil a été plus profond que les sujets du groupe B.

La figure 2 illustre la profondeur du sommeil des groupes A et B.

- 30 L'axe des abscisses représente le nombre de semaines et l'axe des ordonnées la profondeur du sommeil.

- Les sujets du groupe A ont noté qu'ils se réveillaient moins souvent (entre 0 et 1 fois) que les sujets du groupe B (entre 1 et 2 fois).

La figure 3 illustre le nombre d'éveils nocturnes des groupes A et B.

L'axe des abscisses représente le nombre de semaines et celui des ordonnées le nombre d'éveils nocturnes.

- 5 • Les sujets du groupe A ont également noté qu'ils se réveillaient la nuit pendant une durée moins longue que les sujets du groupe B.

La figure 4 illustre la durée des éveils nocturnes des groupes A et B.

L'axe des abscisses représente le nombre de semaines et celui des ordonnées la durée des éveils nocturnes (en minutes).

10

- La durée totale du temps de sommeil a augmenté de façon significative dans le groupe A (445 minutes \pm 29 minutes de temps de sommeil) par rapport au groupe B (362 minutes \pm 28 minutes de temps de sommeil).

La figure 5 illustre la durée totale du temps de sommeil des deux groupes A et B.

- 15 L'axe des abscisses représente le nombre de semaines et celui des ordonnées la durée totale du temps de sommeil (en minutes).

- Le nombre d'épisodes de somnolence et de sieste durant la journée est plus important dans le groupe B par rapport au groupe A.

- 20 La figure 6 illustre le nombre d'épisodes de somnolence des groupes A et B.

L'axe des abscisses représente le nombre de semaines, celui des ordonnées le nombre d'épisodes de somnolence.

c) Conclusion

- 25 Ces résultats démontrent l'effet favorable des phospholipides cérébraux sur la qualité et la durée du sommeil ainsi que sur la vigilance journalière.

4 - Etude de jour des performances psychomotrices des mauvais dormeurs

- 30 a) Conditions expérimentales

Cette étude a été conduite dans un hôpital universitaire spécialisé dans le sommeil.

16 mauvais dormeurs ont été sélectionnés pour l'étude et ont été divisés en deux groupes parfaitement homogènes.

On a administré à chacun des deux groupes 4 capsules par jour durant 2 mois de produit A (15 mg de phospholipides cérébraux par capsule) ou de produit B (placebo).

Les sujets ont été soumis à une série de tests psychomoteurs aux jours 1, 15, 43 et 57.

Les données ont été évaluées statistiquement selon l'analyse de variance (ANOVA).

b) Résultats

- Test d'attention concentrée (assistance par ordinateur).

10 Le temps de réaction moyen a augmenté de façon significative dans le groupe A.

Le nombre d'erreurs a augmenté de façon significative ($p=0.0005$) dans le groupe B (4.58) par rapport au groupe A (2.48).

La figure 7 illustre le test d'attention concentrée.

15 Les rectangles hachurés représentent le groupe A et les rectangles blancs le groupe B (placebo).

L'axe des abscisses représente l'heure à laquelle le test a été effectué et l'axe des ordonnées le nombre d'erreurs.

- Test de dextérité manuelle

20 Ce test démontre que les phospholipides cérébraux permettent d'améliorer le test le plus complexe de coordination visio-motrice (assemblage) mais n'ont pas d'efficacité sur les tests les plus simples.

- Test des signes croisés

25 La proportion de signes correctement croisés a augmenté de façon significative dans le groupe A, sans aucun effet sur les performances de rapidité.

- Test d'apprentissage verbal auditif

30 Le nombre de mots mémorisés est plus grand dans le groupe A (79,96 %) que dans le groupe B (75,64 %).

- La vitesse d'apprentissage est beaucoup plus grande dans le groupe A (4.76) que dans le groupe B (5.54).

La figure 8 illustre la vitesse d'apprentissage des groupes A et B.

Le groupe A est représenté par les rectangles hachurés, et le groupe B (placebo) par les rectangles blancs.

L'axe des abscisses représente l'heure à laquelle le test a été effectué et l'axe des ordonnées la vitesse d'apprentissage.

- 5 - Le nombre d'erreurs décroît de façon significative dans le groupe A (0.56) par rapport au groupe B (1.82).

La figure 9 illustre le nombre d'erreurs des groupes A et B.

Le groupe A est représenté par les rectangles hachurés et le groupe B (placebo) par les rectangles blancs.

- 10 L'axe des abscisses représente l'heure du test et celui des ordonnées le nombre d'erreurs.

Ces résultats permettent de conclure que les phospholipides cérébraux entraînent une amélioration importante des capacités d'apprentissage et de mémoire, liée à
15 une sécrétion plus importante de mélatonine.

• Test de série numérique

Ce test consiste à répéter une série de figures aussi longtemps que possible.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes.

20

• Test de reconnaissance visuelle différée

Le nombre d'objets reconnus n'est pas différent entre les 2 groupes.

On peut en conclure que la prise de phospholipides cérébraux améliore les
25 capacités de mémoire relatives à l'apprentissage et à la mémorisation.

Ces résultats sont en accord avec l'étude précédente qui a montré une amélioration du sommeil et de la vigilance durant le jour.

Ces résultats permettent de comprendre les effets sur les capacités d'apprentissage.

- 30 Ces études expérimentales confirment que la prise de phospholipides riches en DHA et en acide arachidonique provenant de cerveaux de mammifères ou d'oeufs de poules correctement nourries, entraîne la sécrétion de mélatonine, ce qui permet

d'améliorer d'une part la qualité du sommeil et d'autre part les capacités de mémoire.

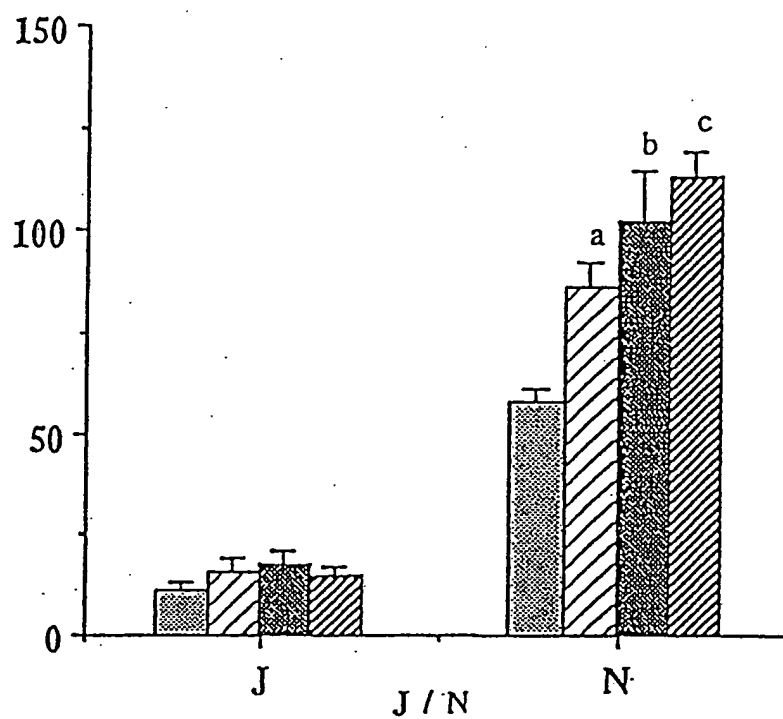
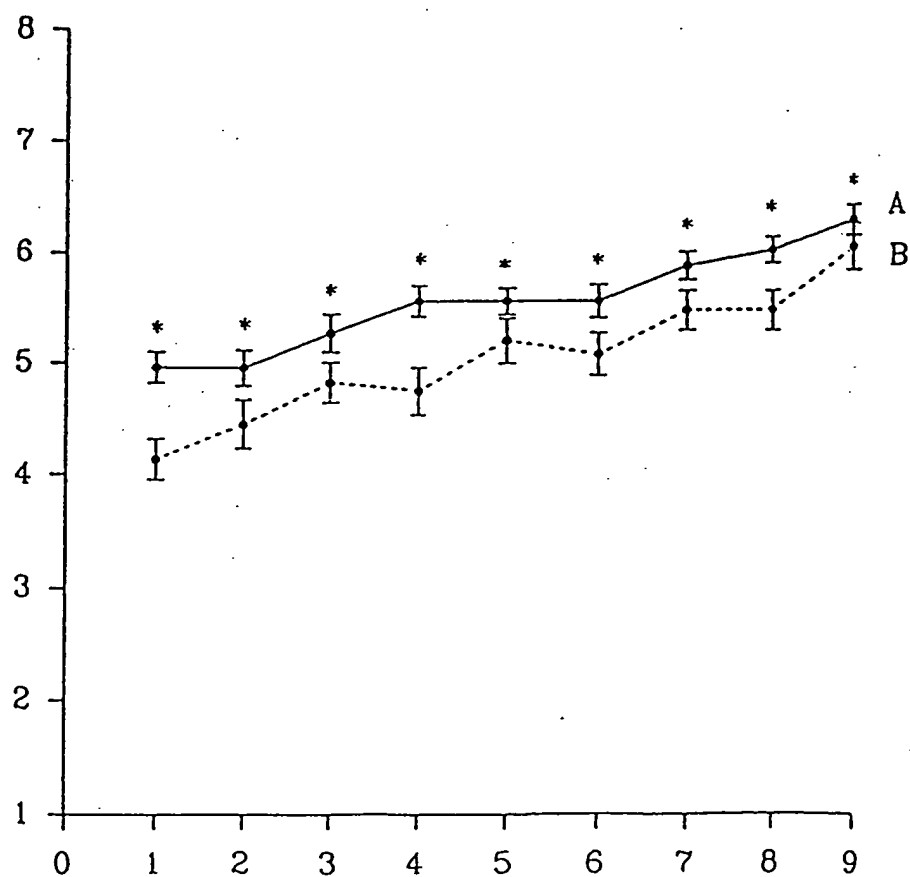
- 5 Les compositions pharmaceutiques et/ou diététiques de la présente invention, destinées à réguler la sécrétion de mélatonine, sont particulièrement adaptées pour les personnes âgées ou les mauvais dormeurs chez lesquels on observe habituellement une diminution de la concentration plasmatique en mélatonine durant la nuit.
- 10 Les compositions pharmaceutiques et/ou diététiques de la présente invention ont particulièrement des effets bénéfiques sur le sommeil et sur la qualité du sommeil, sur le réveil et la vigilance, sur l'humeur, sur les capacités d'apprentissage et de mémorisation.
- 15 L'action antioxydante de la mélatonine et son activité antiradicalaire permettent en outre d'utiliser les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour ralentir les processus de vieillissement. La maladie d'Alzeihmer est un cas particulier intéressant : dans cette maladie, la sécrétion nocturne de mélatonine est quasiment inexistante.

REVENDEICATIONS

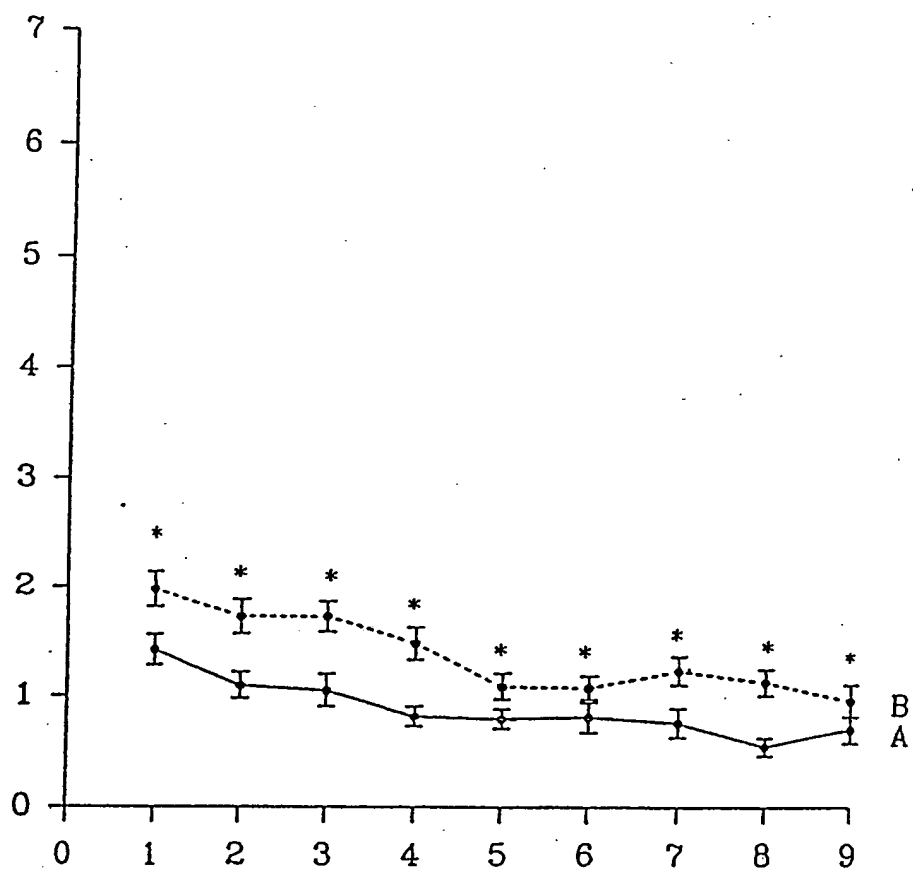
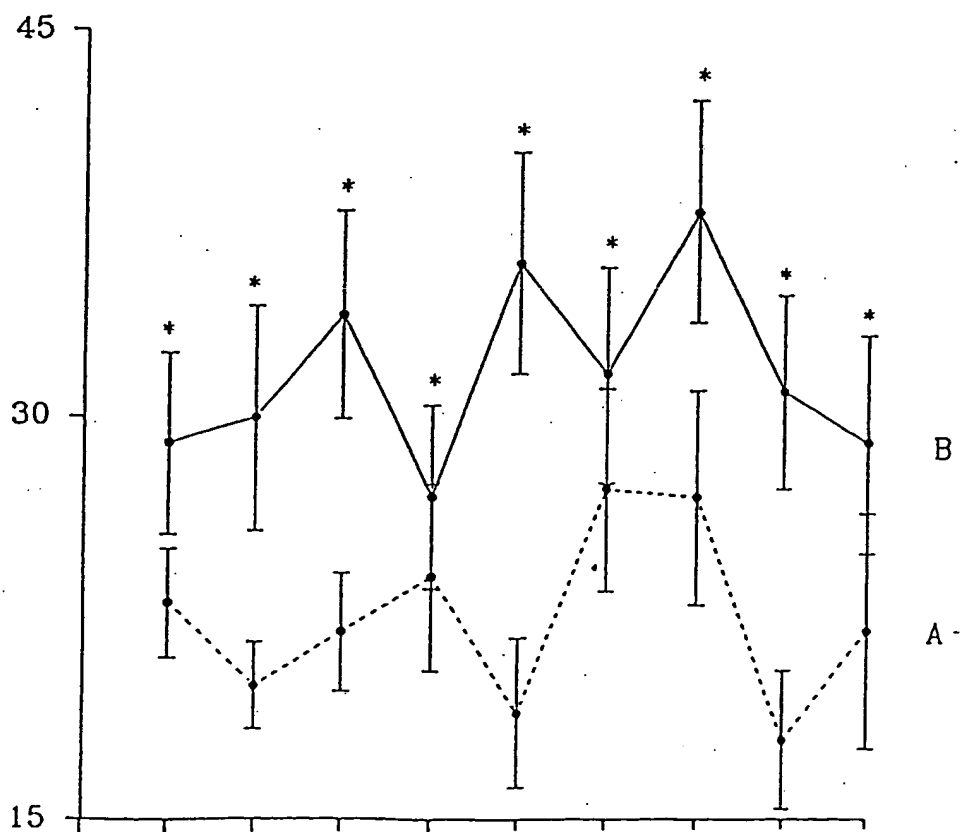
1. Utilisation de phospholipides riches en acides gras polyinsaturés à longue chaîne provenant de cervelles animales ou d'oeufs de poules en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique et/ou diététique destinée à réguler la sécrétion de mélatonine.
2. Utilisation de phospholipides selon la revendication 1, dans laquelle les phospholipides sont riches en acide arachidonique (20 : 4 n-6) et en acide docosahexaénoïque ou DHA (22 : 6 n-3).
3. Utilisation de phospholipides selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que dans la composition pharmaceutique et/ou diététique les phospholipides sont associés à des excipients, des diluants ou des supports inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables, permettant leur administration par voie orale ou par voie parentérale.
4. Utilisation de phospholipides selon l'une au moins des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que dans la composition pharmaceutique et/ou diététique les phospholipides sont associés à au moins une vitamine.
5. Utilisation de phospholipides selon l'une au moins des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que dans la composition pharmaceutique et/ou diététique les phospholipides sont associés à au moins un oligo-élément.
6. Utilisation de phospholipides selon l'une au moins des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que dans la composition pharmaceutique et/ou diététique les phospholipides sont associés à au moins un sel minéral.
7. Utilisation de phospholipides selon l'une au moins des revendications 1 à 6, en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique et/ou diététique permettant d'améliorer la qualité du sommeil pendant la nuit et la vigilance durant le jour.

8. Utilisation de phospholipides selon l'une au moins des revendications 1 à 6, en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique et/ou diététique permettant d'améliorer les capacités de mémoire et d'apprentissage.
- 5 9. Utilisation de phospholipides selon l'une des revendications précédentes dans laquelle les phospholipides sont administrés en une quantité allant de 10 à 300 mg par prise unitaire.

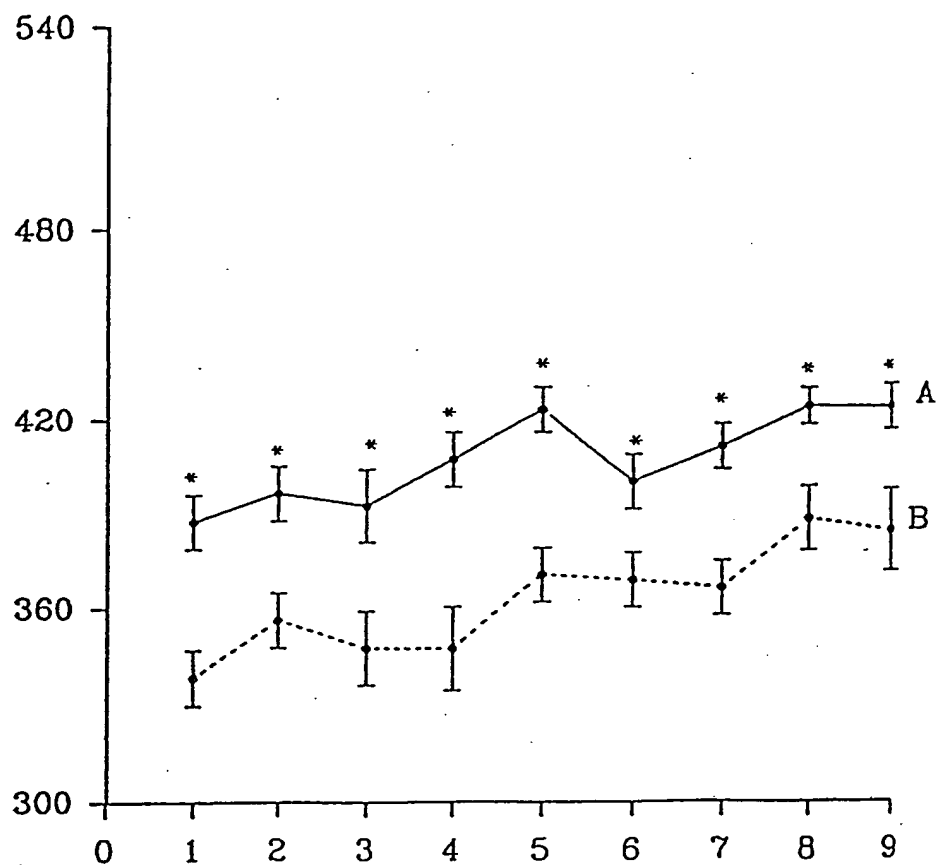
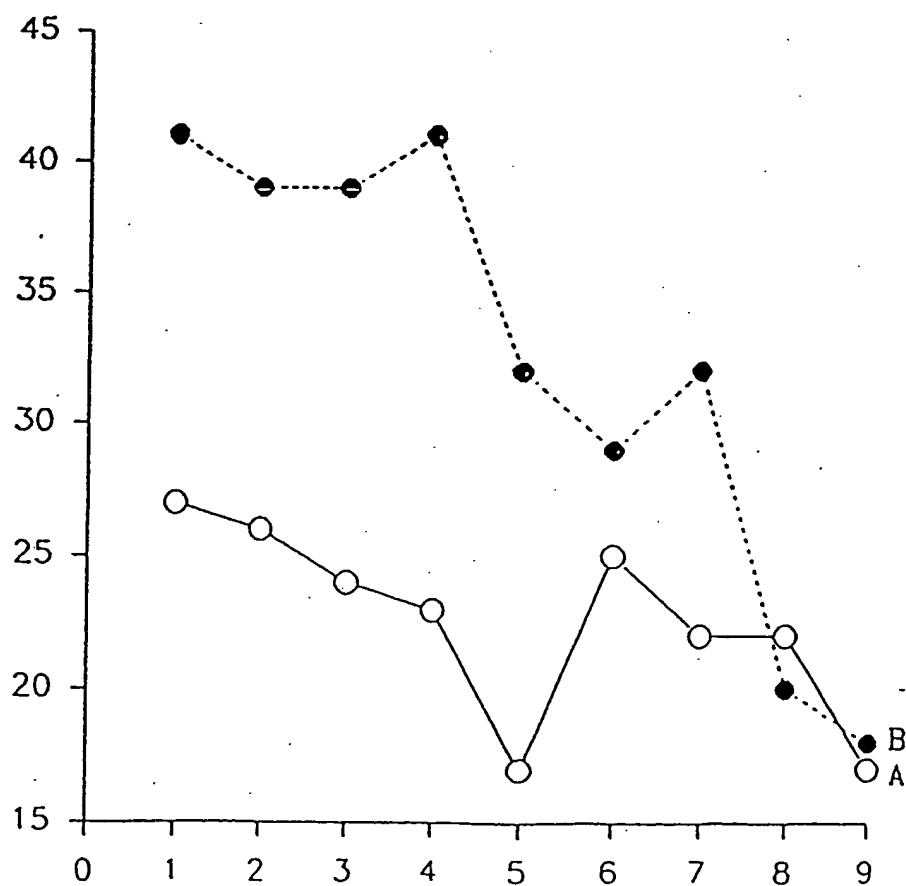
1/6

Figure 1Figure 2

2/6

Figure 3Figure 4

3/6

Figure 5Figure 6

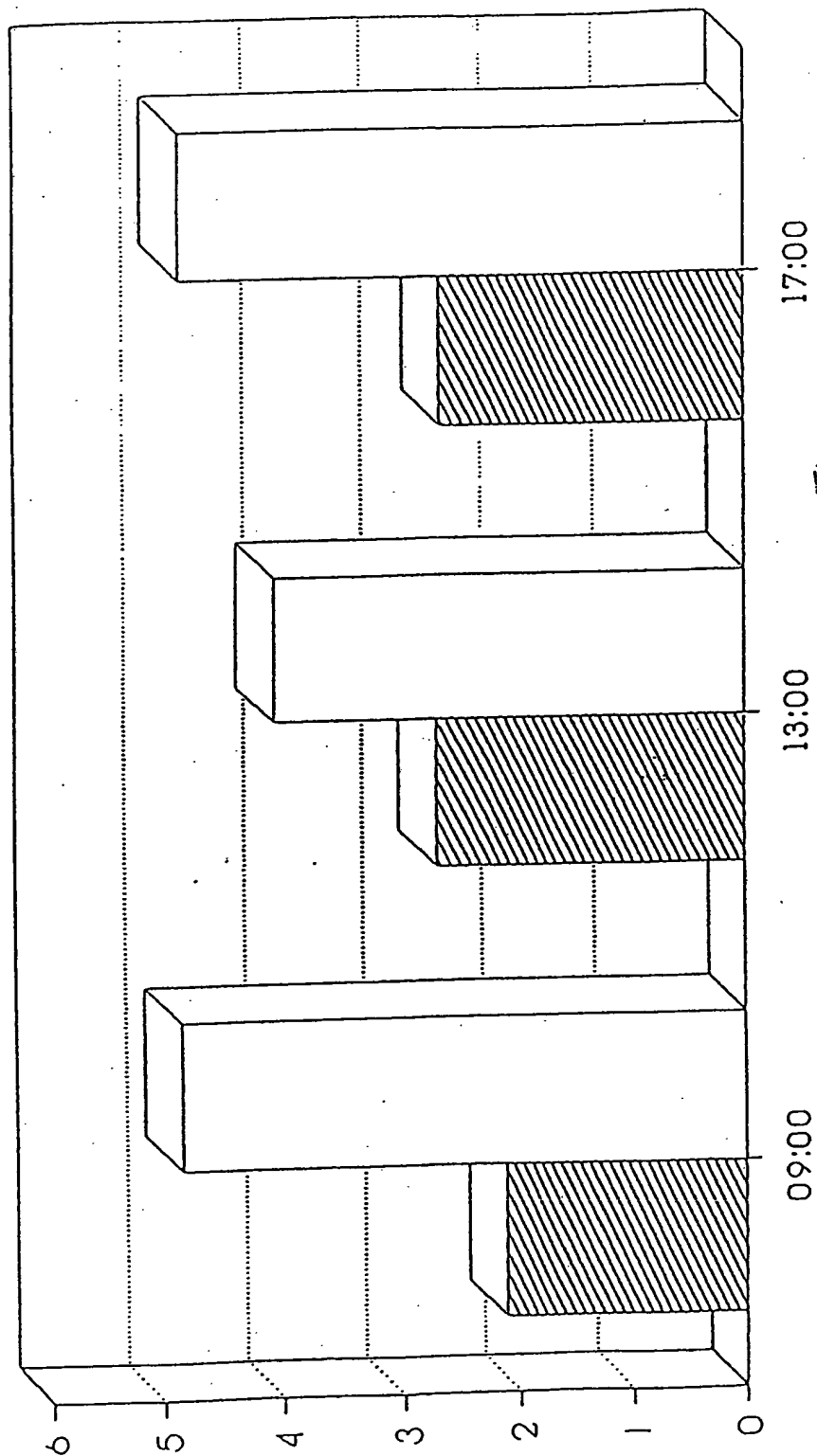


Fig 7

5/6

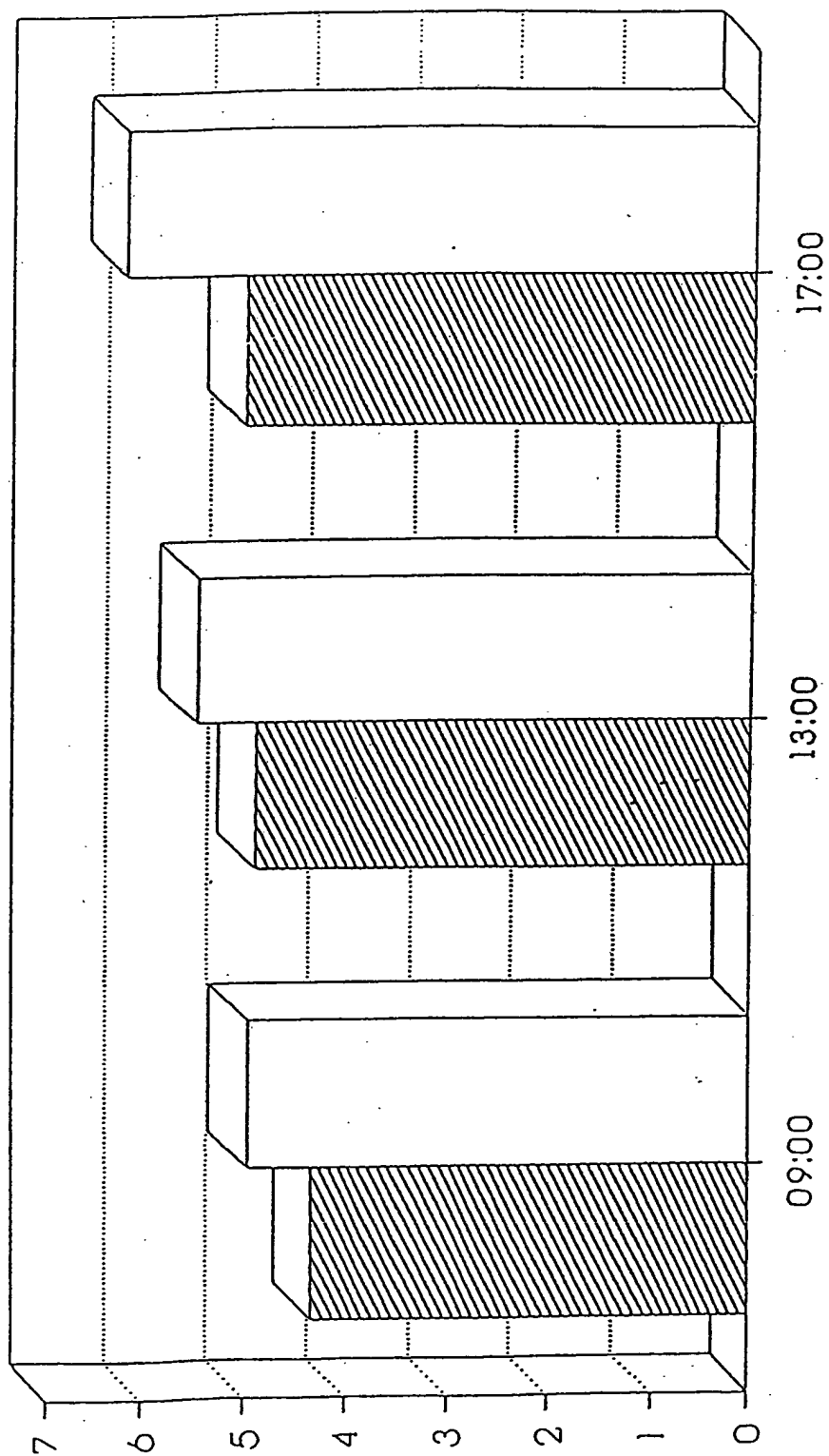
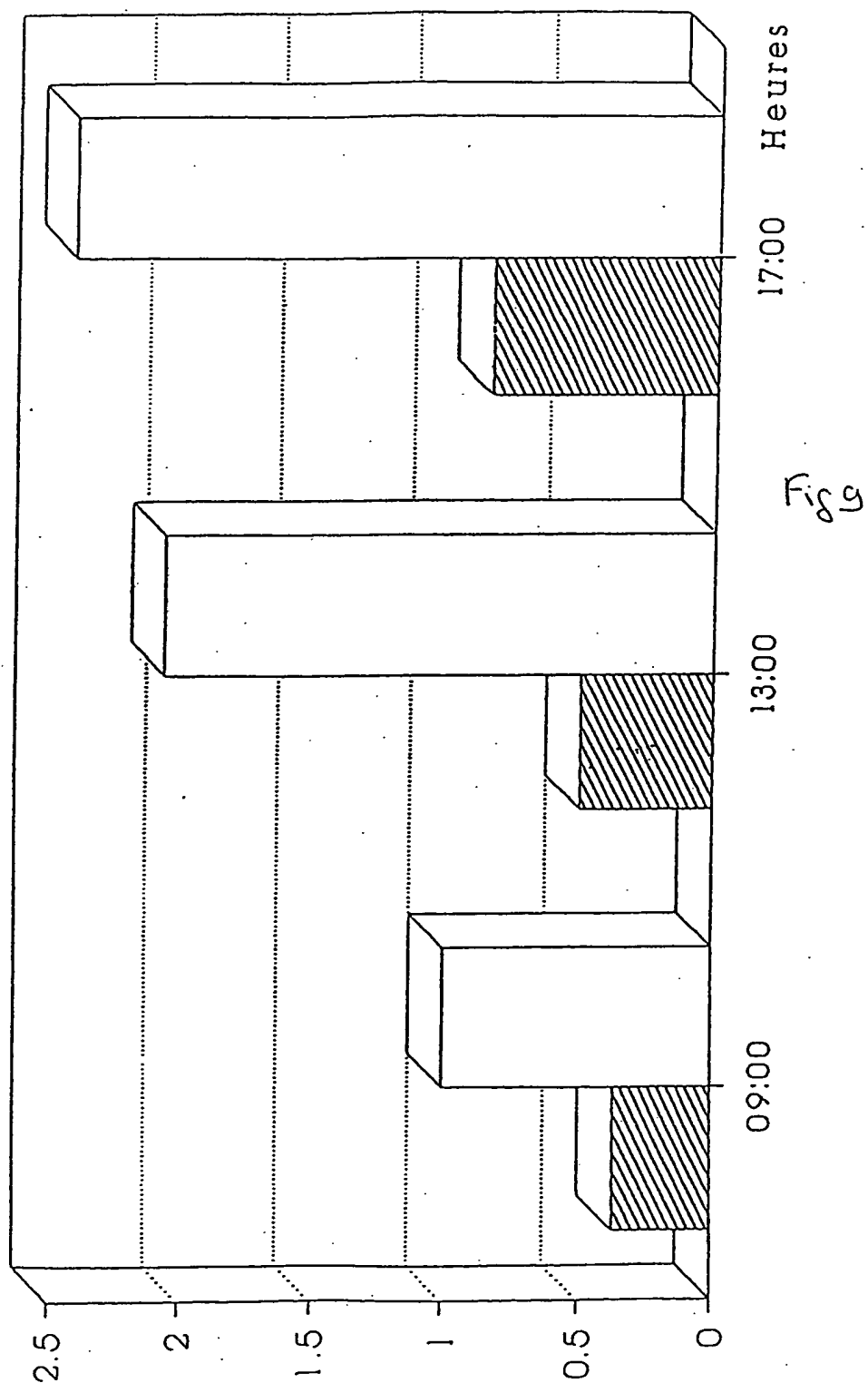


Fig 6

6/6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In national Application No

PCT/FR 98/00900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K35/30 A61K35/54 A23L1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 00077 A (INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE) 4 January 1996 cited in the application see the whole document ---	1-9
A	WO 96 00016 A (INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE) 4 January 1996 cited in the application see the whole document ---	1-9
A	US 5 449 683 A (WURTMAN R.J.) 12 September 1995 see the whole document ---	1-9
A	EP 0 502 766 A (INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE) 9 September 1992 cited in the application see the whole document ---	1-9
-/--		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 September 1998

Date of mailing of the international search report

08/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreau, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. ational Application No

PCT/FR 98/00900

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 502 765 A (INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE) 9 September 1992 cited in the application see the whole document</p>	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00900

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9600077	A	04-01-1996	FR 2721516 A	29-12-1995
			AU 2795395 A	19-01-1996
			CA 2170243 A	04-01-1996
			EP 0719152 A	03-07-1996
			JP 9502458 T	11-03-1997
WO 9600016	A	04-01-1996	FR 2721481 A	29-12-1995
			AU 689276 B	26-03-1998
			AU 2795295 A	19-01-1996
			CA 2170242 A	04-01-1996
			EP 0719097 A	03-07-1996
			JP 9502360 T	11-03-1997
US 5449683	A	12-09-1995	CA 2146151 C	02-09-1997
			EP 0663825 A	26-07-1995
			JP 8502259 T	12-03-1996
			WO 9407487 A	14-04-1994
			US 5641801 A	24-06-1997
EP 502766	A	09-09-1992	FR 2673513 A	11-09-1992
			AT 140123 T	15-07-1996
			CA 2065571 A	09-10-1993
			DE 69212020 D	14-08-1996
			DE 69212020 T	23-01-1997
			DK 502766 T	07-07-1997
			ES 2092068 T	16-11-1996
			GR 3021197 T	31-12-1996
EP 502765	A	09-09-1992	FR 2673512 A	11-09-1992
			AT 144902 T	15-11-1996
			CA 2065572 A	09-10-1993
			DE 69214979 D	12-12-1996
			DE 69214979 T	05-06-1997
			DK 502765 T	17-02-1997
			ES 2096052 T	01-03-1997
			GR 3022320 T	30-04-1997
			LV 11853 A	20-10-1997
			LV 11853 B	20-02-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de internationale No
PCT/FR 98/00900

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K35/30 A61K35/54 A23L1/30

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K A23L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 00077 A (INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE) 4 janvier 1996 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-9
A	WO 96 00016 A (INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE) 4 janvier 1996 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-9
A	US 5 449 683 A (WÜRTMAN R.J.) 12 septembre 1995 voir le document en entier ---	1-9
A	EP 0 502 766 A (INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE) 9 septembre 1992 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-9
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 septembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/09/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Moreau, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Doc. No. Internationale No

PCT/FR 98/00900

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 502 765 A (INSTITUT DE RECHERCHE BIOLOGIQUE) 9 septembre 1992 cité dans la demande voir le document en entier -----	1-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D. nde Internationale No

PCT/FR 98/00900

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9600077 A	04-01-1996	FR 2721516 A AU 2795395 A CA 2170243 A EP 0719152 A JP 9502458 T	29-12-1995 19-01-1996 04-01-1996 03-07-1996 11-03-1997
WO 9600016 A	04-01-1996	FR 2721481 A AU 689276 B AU 2795295 A CA 2170242 A EP 0719097 A JP 9502360 T	29-12-1995 26-03-1998 19-01-1996 04-01-1996 03-07-1996 11-03-1997
US 5449683 A	12-09-1995	CA 2146151 C EP 0663825 A JP 8502259 T WO 9407487 A US 5641801 A	02-09-1997 26-07-1995 12-03-1996 14-04-1994 24-06-1997
EP 502766 A	09-09-1992	FR 2673513 A AT 140123 T CA 2065571 A DE 69212020 D DE 69212020 T DK 502766 T ES 2092068 T GR 3021197 T	11-09-1992 15-07-1996 09-10-1993 14-08-1996 23-01-1997 07-07-1997 16-11-1996 31-12-1996
EP 502765 A	09-09-1992	FR 2673512 A AT 144902 T CA 2065572 A DE 69214979 D DE 69214979 T DK 502765 T ES 2096052 T GR 3022320 T LV 11853 A LV 11853 B	11-09-1992 15-11-1996 09-10-1993 12-12-1996 05-06-1997 17-02-1997 01-03-1997 30-04-1997 20-10-1997 20-02-1998